

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-162008- -00005-0000

Fecha: 2013-07-26 11:39:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **11.162.008**
Asunto : Solicitud de patente para: **PREPARACIÓN DE CLORHIDRATO DE NALMEFENO A PARTIR DE NALTREXONA**
Solicitante : **H. LUNDBECK A/S**
Fecha de solicitud : 25 de noviembre de 2011

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **7622** notificado por fijación en lista el 30 de abril de 2013.

2. Mediante oficio No. **7622** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la novedad de las reivindicaciones 21-26 en vista del documento D2: EP0352025, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1-20 en vista del documento D1: US 4.751.307.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al pliego reivindicatorio:

- Se modificó la reivindicación 1 para incluir las características de la reivindicación 2.
- Se eliminaron las reivindicaciones 21 a 26.
- Se reenumeraron las demás reivindicaciones y modificaron sus respectivas dependencias.

Adicionalmente, se eliminó la expresión “aproximadamente” del capítulo reivindicatorio. Las modificaciones realizadas en la nueva reivindicación 11, en donde se agregó la expresión “la mezcla” en el paso (v) y la frase “en donde el nalmefeno es aislado como la sal de clorhidrato de nalmefeno” al final de la reivindicación, están soportadas en la descripción de la presente solicitud en la página 16, líneas 17 a 19 y en la página 17, líneas 15 a 17, respectivamente.

Teniendo en cuenta los cambios realizados al capítulo reivindicatorio todas las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.2 Argumentos a favor de la novedad de la presente solicitud

De acuerdo con el artículo 16, de la Dec. 486 de la Comunidad Andina, el cual se refiere a la novedad de la invención se establece que:

Artículo 16: Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica.

“El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de la prioridad reconocida.”

El método mediante el cual se evalúa la novedad de una invención, es a través de la comparación uno a uno de sus características esenciales. De este modo, para que una invención se objete por novedad, es porque sus características esenciales son **exactamente iguales** a las de un documento del estado de la técnica. Por lo tanto **en caso que llegue a existir al menos una diferencia entre dicha comparación**, se afirma que la invención **SI** cumple con el requisito de novedad.

La presente invención si tiene novedad

De acuerdo al examen de patentabilidad, el Examinador concluyó que las reivindicaciones 1 a 20 cumplen con el requisito de novedad. La objeción por falta de novedad de las reivindicaciones 21 a 26, en vista del documento D2, se considera superada, teniendo en cuenta que se eliminaron dichas reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

3.3 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

La presente invención si tiene nivel inventivo

El Examinador estableció que las reivindicaciones 1 a 20 no cumplen con el requisito de nivel inventivo, de acuerdo al documento D1.

- **Estado de la técnica más cercano**

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención porque divulga un método para la preparación de nalmefeno a partir de naltrexona en una reacción Wittig, utilizando un reactivo distinto de THF, es decir, anisol.

- **Diferencia entre la invención y el estado de la técnica**

La diferencia entre la invención reivindicada y el documento D1 es que la invención de la presente solicitud proporciona un método para la preparación de nalmefeno a partir de naltrexona en una reacción Wittig, usando 2-metil-tetrahidrofurano (MTHF) como solvente.

- **Efecto técnico**

El efecto técnico que se logra con esta diferencia es que el uso de MTHF en la reacción de Wittig hace el aislamiento del producto formado, más fácil. Al usar MTHF como solvente, el nalmefeno se puede precipitar directamente en la forma de sal deseada sin la necesidad de un tratamiento de extracción con ácido, es decir, el proceso y el posterior aislamiento del producto final en la forma de sal deseada se pueden llevar a

cabo en un procedimiento de un solo paso, sin tener que aislar la base y sin tener que preparar la sal en un paso posterior y separado.

Por el contrario, en el documento D1 la mezcla de la reacción de Wittig es desactivada con cloruro de amonio acuoso y después de la separación de capas se extrae el producto de la capa orgánica a la fase acuosa mediante la adición de ácido. La capa de agua ácida que contiene el producto se basifica luego con hidróxido de amonio para precipitar nalmafeno en una forma de base libre, con la implicación de que los subproductos de óxido de fosfina son co-precipitados.

- **El problema técnico**

Teniendo en cuenta el documento D1, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así ¿cómo proporcionar un proceso mejorado para la preparación de nalmafeno a partir de naltrexona por la reacción de Wittig, en donde nalmafeno puede ser aislado directamente en la forma de sal deseada en un procedimiento de un solo paso, sin tener que aislar la base y preparar la sal en un paso posterior y separado?

- **Solución al problema técnico**

El problema técnico objetivo es solucionado al utilizar MTHF como el solvente en tanto en la formación de un iluro de fósforo como en la reacción subsiguiente entre dicho iluro y naltrexona, como se establece en la reivindicación 1.

- **La presente invención no se deriva de manera obvia**

La solución al problema técnico no es ni obvia ni trivial, ya que no se encuentra en ninguno de los documentos citados como arte previo. El documento D1 no proporciona alguna sugerencia de que al sustituir el solvente por MTHF lograría un proceso más eficiente para la preparación de nalmafeno.

En el documento D1 la mezcla de la reacción de Wittig es desactivada con cloruro de amonio acuoso y después de la separación de capas se extrae el producto de la capa orgánica a la fase acuosa mediante la adición de ácido. La capa de agua ácida que

contiene el producto se basifica luego con hidróxido de amonio para precipitar nalmafeno como una base. Los inventores de la presente solicitud repitieron el método divulgado en el documento D1 y encontraron que la remoción de los subproductos de óxido de fosfina de la mezcla de la reacción no era eficiente, ya que estas impurezas se co-precipitan con el nalmafeno durante la basificación (pg. 6, línea 16 a pg. 7, línea 2 y página 29, ejemplo 2).

Por medio del proceso de la presente invención, nalmafeno es aislado como la forma de sal farmacéutica preferida en un proceso de un solo paso. No hay información en el documento D1 que impulse a una persona versada en la materia a cambiar anisol con MTHF para proporcionar un método en donde nalmafeno puede ser aislado directamente en una forma de sal y en donde la cantidad de los subproductos de óxido de fosfina son reducidos eficientemente.

La presente invención soluciona el problema técnico objetivo al proporcionar un método para manufacturar nalmafeno que permita el fácil aislamiento de nalmafeno en su forma final de sal farmacéutica en un proceso de solo un paso. De acuerdo al "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho entre los indicios de la existencia de nivel inventivo en un proceso es la eliminación de una etapa considerada necesaria, sin que ello produzca un efecto perjudicial. En la presente solicitud el método reivindicado no solo logró eliminar un paso que se requería en el documento D1, al utilizar MTHF como el solvente sino que además este nuevo proceso de un solo paso logró un efecto superior.

De esta manera, la presente invención definida en la reivindicación 1 tiene nivel inventivo y por ende sus reivindicaciones dependientes 2 a 19 también son consideradas inventivas.

3.4 Conclusiones

De acuerdo a todos los argumentos presentados, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas

por el Examinador se ven superadas. Con respecto al nivel inventivo, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 7622, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. **Anexos**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar nalmefeno a partir de naltrexona en una reacción Wittig, en donde se utiliza 2-metil tetrahidrofurano (MTHF) tanto en la formación de un iluro de fósforo como en la reacción subsiguiente entre dicho iluro y naltrexona, y que comprende los pasos de:

a) preparar un iluro de fósforo al mezclar una sal de metiltrifenil fosfonio con MTHF y una base adecuada; y

b) agregar una mezcla que comprende naltrexona y MTHF obtenida en la etapa a).

2. El método, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las etapas a) y b) se realizan simultáneamente en el mismo recipiente o las etapas a) y b) se realizan secuencialmente.

3. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal de metiltrifenil fosfonio se selecciona entre bromuro de metiltrifenil fosfonio (MTPPB), cloruro de metiltrifenil fosfonio o yoduro de metiltrifenil fosfonio.

4. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho MTHF y dicha sal de metiltrifenil fosfonio se mezclan en una cantidad (volumen/peso) de 1;1 hasta 4:1, preferiblemente 2:1 de MTHF con relación a dicha sal de metiltrifenil fosfonio.

5. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha base agregada en la etapa a) es terc-butóxido de potasio (KO-t-Bu).

6. El método, de acuerdo con la reivindicación 5, en donde se agrega dicho KO-t-Bu en una cantidad equimolar con relación a la sal de metiltrifenil fosfonio.

7. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha mezcla obtenida en la etapa a) se agita durante por lo menos una hora, más preferiblemente dos horas, antes de la etapa b).

8. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicha naltrexona utilizada en la etapa b) se agrega como un sólido anhidro o como una solución anhidra en MTHF.

9. El método, de acuerdo con la reivindicación 8, en donde una cantidad de MTHF con relación a la naltrexona (volumen/peso) es de 2:1 hasta 6:1, tal como 3:1 hasta 5:1 o 4:1.

10. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la mezcla obtenida en la etapa b) se agita durante por lo menos una hora, tal como 2 hasta 16 horas, desde 2 hasta 10 horas o desde 2 hasta 5 horas.

11. Un método para aislar al nalmefeno obtenido en la etapa b), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende las etapas de:

c) (i) mezclar una solución acuosa que contiene cloruro de amonio (NH_4Cl) con la mezcla obtenida en la etapa b), o

(ii) mezclar un ácido o una solución que contiene un ácido con la mezcla obtenida en la etapa b), o

(iii) mezclar una cetona, con la mezcla obtenida en la etapa b), o

(iv) realizar una combinación de las etapas anteriores (i), (ii) y (iii) y luego

(v) diluir opcionalmente la mezcla con agua,

d) separar la fase orgánica obtenida en la etapa c);

e) opcionalmente lavar la fase orgánica obtenida en c) con agua y separar la fase orgánica;

f) concentrar la fase orgánica obtenida en la etapa d) o e) bajo vacío para extraer los compuestos volátiles;

g) diluir al residuo obtenido en la etapa f) en uno o más disolventes orgánicos adecuados;

h) agregar cloruro de hidrógeno (HCl) a la mezcla obtenida en la etapa g);

i) aislar el sólido resultante;

j) opcionalmente, volver a poner en suspensión el sólido obtenido en la etapa i) en uno o más disolventes adecuados y aislar el sólido; y

k) secar opcionalmente el sólido final;

en donde el nalmeveno es aislado como la sal de clorhidrato de nalmeveno.

12. El método, de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho disolvente orgánico utilizado en la etapa g), i) y/o etapa j) se selecciona del grupo que comprende hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, cetonas, ésteres e hidrocarburos aromáticos o una combinación de los mismos.

13. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en donde dicho disolvente orgánico en la etapa g), i) y/o etapa j) se selecciona de acetona, acetato de etilo, MTHF, 2-propanol, tolueno, diclorometano o una combinación de los mismos.

14. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde dicho disolvente orgánico en la etapa g), i) y/o etapa j) es diclorometano y/o acetona.

15. El método, de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 11-14, en donde se agrega el cloruro de hidrógeno (HCl) en la etapa h) como un gas o como una solución acuosa concentrada.

16. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-15, en donde la concentración de HCl en la etapa h) es 30 a 37% en agua, con mayor preferencia 37% en agua.

17. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-16, en donde se agrega el cloruro de hidrógeno (HCl) en la etapa h) bajo agitación vigorosa a una temperatura comprendida en el rango de 0 hasta 40°C, preferiblemente 20 a 30°C.

18. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-17, en donde dicha mezcla obtenida en la etapa h) se agita durante 1 hora, tal como 1 hora hasta 5 horas o entre 1 hora hasta 3 horas.

19. El método, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, en donde el clorhidrato de nalmefeno obtenido se transforma en dihidrato del clorhidrato de nalmefeno mediante recristalización en una solución acuosa.